

BEST AVAILABLE COPY

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

(2,000円) 特許 願 (6) (特許第38号たたせ)

後記号なし

昭和49年4月18日

特許庁長官 藤井英雄 殿

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

2. 発明者 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張田耕三郎 (ほか7名)3. 特許出願人 長野県松本市芳川区野溝105番地
キッセイ薬品工業株式会社
代表者 神沢邦雄4. 代理人 〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
弁理士 阿形明
電話 (571) 9920番

5. 添付書類の目録

明細書 1通
要約面 1通
願書副本 1通
委任状 1通
出願審査請求書 1通

49-04367

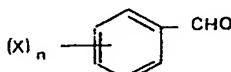
992511

明細書

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の
製造方法

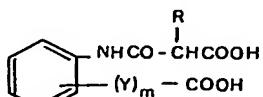
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルdehyドと、一般式



2,000円)

⑯ 特開昭 51-1440

⑯ 公開日 昭51. (1976) 1. 8

⑯ 特願昭 49-43678

⑯ 出願日 昭49. (1974) 4. 18

審査請求 未請求 (全15頁)

庁内整理番号 7043 44

7330 43 6855 44

6532 44

6674 44

⑯ 日本分類

16 C64

16 D1

16 D418

16 D42

16 E38

⑯ Int. Cl²

C07C103/78

C07C103/84

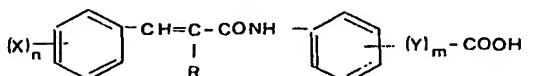
C07D317/60II

A61K 31/195

A61K 31/22

A61K 31/36

(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または環状基を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

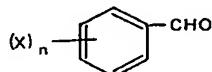
本発明は実用的で活性な新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。さらに詳しく述べれば、本発明はアレルギーに起因する疾患の治療薬として有用なケイ皮酸アミド誘導体の製

造方法に関するものである。

これまで、抗原抗体反応によりひき起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このものは経口投与では全く薬効を期待できないため、その使用にはいろいろ制限があつた。したがつて、経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

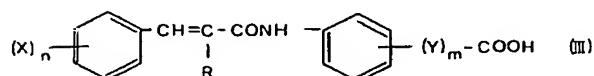
本発明者らは、経口投与により顕著な薬効を発揮する抗アレルギー剤を開発すべく種々研究を重ねた結果、ある種のケイ皮酸アミド誘導体を用いることによりこの目的を達成しうることを見出した。先にこの化合物を製造方法を提案したが、本発明はその製造方法よりもさらに効率よく目的化合物を得ることができると別法に関するものである。

すなわち、本発明に従えば、一般式



(1)

(3)



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

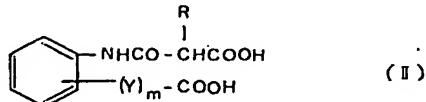
で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩を製造することができる。

本発明で用いられる前記一般式(I)の芳香族アルデヒドは公知の化合物であり、市販品として入手しうるか、あるいは文献記載の方法に従つて容易に製造することができるものである。

このような芳香族アルデヒドの例としてはベンズアルデヒド、2-、3-または4-メチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-エチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-プロピルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-メトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-エトキシベンズアルデヒド、2-、3-または

特開昭51-1440(2)
(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アルキルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式



(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることにより、目的とする一般式

(4)

4-ブロボキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-ブトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-フルオルベンズアルデヒド、2-、3-または4-クロルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ブロムベンズアルデヒド、2,4-または2,5-または3,4-ジメチルベンズアルデヒド、2,4-ジエチルベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジメトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジエトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジブロボキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジブトキシベンズアルデヒド、2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、2-エトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、

(5)

3-エトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、
4-エトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、
3-メトキシ-4-プロポキシベンズアルデヒド、
3-メトキシ-2-プロポキシベンズアルデヒド、
4-メトキシ-3-プロポキシベンズアルデヒド、
3-メトキシ-4-ブトキシベンズアルデヒド、
3-メトキシ-2-ブトキシベンズアルデヒド、4-
メトキシ-3-ブトキシベンズアルデヒド、3,4-
メチレンジオキシベンズアルデヒド、2,3,4-
または2,4,5-または3,4,5-または2,4,5-ト
リメトキシベンズアルデヒド、2,4-または2,6-
または3,4-ジクロルベンズアルデヒド、2-
プロム-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアル
デヒド、4-イソプロビルベンズアルデヒド、
4-イソブチルベンズアルデヒド、4-第二ブチ
ルベンズアルデヒド、4-アリルベンズアルデ
ヒド、4-メタリルベンズアルデヒド、2-、3-
または4-イソブロキシベンズアルデヒド、2-、3-
または4-イソブトキシベンズアルデヒド、2-、3-

(7)

2,3-または2,4-または2,5-または2,6-
または3,4-または3,5-ジアリルオキシベンズアル
デヒド、2,4-または3,4-ジメタリルオキシ
ベンズアルデヒド、2-、3-および4-アセト
キシベンズアルデヒド、2-アセトキシ-3-メ
トキシベンズアルデヒド、3-アセトキシ-4-
メトキシベンズアルデヒド、4-アセトキシ-3-
メトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-
または3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド、
4-シクロヘキシルベンズアルデヒド^{3,4-トリメチレンズアルデヒド}などをあげ
ことができる。

本発明方法で使用される一般式(Ⅲ)のマロンアニル酸誘導体は、新規な化合物であるが、これは対応する芳香族アミノカルボン酸誘導体とマロン酸およびアルキルマロン酸の反応性誘導体から、公知のアミド化反応によつて製造できる。たとえば、マロン酸およびアルキルマロン酸モノエステルの酸クロリドと芳香族アミノカルボン酸誘導体とを適当な溶媒中塩基性物質の存在下に反応させることによりまたたとえばマロン酸およびアルキルマロン

特開昭51-1440(3)
-または4-第二ブトキシベンズアルデヒド、
2-、3-または4-アリルオキシベンズアルデ
ヒド、2-、3-または4-メタリルオキシベン
ズアルデヒド、2-イソプロボキシ-3-メトキ
シベンズアルデヒド、3-イソプロボキシ-4-
メトキシベンズアルデヒド、4-イソプロボキシ
-3-メトキシベンズアルデヒド、2-イソブト
キシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-イソ
ブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-
イソブトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、
2-第二ブトキシ-3-メトキシベンズアルデヒ
ド、3-第二ブトキシ-4-メトキシベンズアル
デヒド、4-第二ブトキシ-3-メトキシベンズ
アルデヒド、2-アリルオキシ-3-メトキシ
ベンズアルデヒド、3-アリルオキシ-4-メトキ
シベンズアルデヒド、4-アリルオキシ-3-メ
トキシベンズアルデヒド、2-メタリルオキシ-
3-メトキシベンズアルデヒド、3-メタリル
オキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-メ
タリルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、

(8)

酸のジアルキルエステルと芳香族アミノカルボン
酸誘導体とを加熱することなどにより容易に製造
することができる。このようなマロンアニル酸誘
導体としてはマロンアントラニル酸、3-カルボ
キシマロンアニル酸、4-カルボキシマロンアニ
ル酸、2-カルボキシメチルマロンアニル酸、3
-カルボキシメチルマロンアニル酸、4-カルボ
キシメチルマロンアニル酸、2-カルボキシエチ
ルマロンアニル酸、3-カルボキシエチルマロン
アニル酸、4-カルボキシエチルマロンアニル酸、
2-(α -メチルカルボキシメチル)マロンアニ
ル酸、3-(α -メチルカルボキシメチル)マロ
ンアニル酸、4-(α -メチルカルボキシメチル)
マロンアニル酸、4-カルボキシプロビルマロン
アニル酸、4-(β -メチルカルボキシエチル)
マロンアニル酸、4-(α , α -ジメチルカルボキ
シメチル)マロンアニル酸、4-カルボキシベン
チルマロンアニル酸、2-カルボキシメトキシマ
ロンアニル酸、3-カルボキシメトキシマロンア
ニル酸、4-カルボキシメトキシマロンアニル酸、

(9)

-287-

(10)

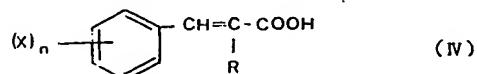
2-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、3-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、4-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、4-カルボキシプロポキシマロンアニル酸、4-カルボキシンベンチルオキシマロンアニル酸、および対応する α -アルキル置換マロンアニル酸誘導体をあげることができる。

本発明方法における縮合反応はそれ自体公知の方法で行なうことができる。すなわち、前記一般式(I)の芳香族アルデヒドと一般式(II)のマロンアニル酸誘導体とを、無溶媒もしくは不活性溶媒中ににおいて、塩基性物質の存在下反応させる。この場合、塩基性物質としては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ブチルアミン、アミルアミン、アニリン、エタノールアミンなどのような有機第一塩基、ジエチルアミン、ジブチルアミン、ビペリジン、モルホリンなどのような有機第二塩基、ビリジン、キノリン、ルチジン、 N,N -ジメチルアニリン、ジエチルアミノエタノールアミン、ト

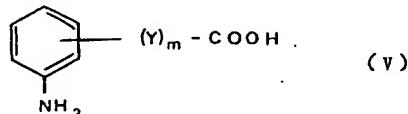
(11)

の水を加え塩酸液性とする。析出結晶をロ取し適当な有機溶媒から再結晶し、目的物を得る。

本発明者らは、先に、一般式(IV)で表わされる化合物の製造方法として、たとえば一般式



(式中のR、Xおよびnは前記と同じ意味をもつ)で表わされるケイ皮酸の酸ハライドと、一般式



(式中のYおよびmは前記と同じ意味をもつ)で表わされる芳香族アミノカルボン酸とを反応させる方法を提案した。しかしながら、この方法はケイ皮酸をいつたんその反応性官能的誘導体に変え、単離したのち反応させるため、操作が複雑となり反応器、反応試剤などを特別に準備しなけれ

特開昭51-1440 (4)
リエタノールアミンなどの有機第三塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウムなどの無機塩基やこれらの有機塩基の塩酸塩、酢酸塩、マロン酸塩などの塩が用いられる。またアンバーライトIR-4B、ダウエックス3Bなどおよびそれらのアセテート、ベンゾエートなどのイオン交換樹脂も用いることができる。上記の塩基性物質は単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよい。また溶媒としてはメタノール、エタノール、イソブロピルアルコール、ブチルアルコール、クロロホルム、ジクロルメタン、ジオキサン、エチルエーテル、イソブロピルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸などが用いられる。またビリジンなどの有機塩基を溶媒として用いてもよい。

本発明を好適に実施するには一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物を10~20倍量の乾燥ビリジンと触媒量のビペリジンの溶液に溶解し、80~100℃の油浴上で数時間加温後減圧下で溶媒を留去し残留物を少量のアルコールに溶解し適量

(12)

ばならない上、有害ガスの発生を伴なうなどの欠点があつた。

また、一般式(IV)の化合物は、一般式(IV)の化合物と、一般式(V)の化合物とを一般にペプチド合成の際に用いられる試薬たとえば N,N -ジシクロヘキシカルボジイミド、アセチレニツクエーテル、キサメチルホスホロアミドと無水 p -トルエンスルホン酸、トリフェニルホスフインとイミダゾール、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、トリフェニルホスフインと2,2'-シビリジルジスルフィドなどの試薬およびそれらに類似する試薬を用いて反応を行なうことによつても製造されるが、これらの方法は一般に反応操作が複雑であり、また、用いられる試薬が高価であるなどの点において工業的に応用できる方法とはいえない。

本発明による一般式(IV)の化合物の製造はこれら上記の反応に対して反応は一段階で進行すること、さらに操作も単純であり、使用する反応容器、設備、試薬、溶媒などもわずかであり、出発原料で

ある化合物(I)、(II)の入手も容易である。さらに本発明の方法による一般式(IV)の化合物の純度はきわめてよく収率も高収率であり、酸ハロゲン化物などの反応性誘導体を経る場合、その生成過程において一般に発生する塩化水素ガス、亜硫酸ガスなどの発生は皆無であるなどの点において非常に優れた方法であり、また工業的にも十分応用できる方法である。

本発明方法において一般式(I)の化合物のベンゼン核上に水酸基をもつ芳香族アルデヒドを用いる場合は水酸基をアセチル基などによつて保護し、化合物(II)と反応させるのがよい。この保護基は常法によつて除去することができる。得られた化合物(IV)のカルボキシル基は常法に従い医薬品として許容される金属塩たとえばナトリウム、カルシウムなどの塩またはジメチルアミノエタノールやモルホリンなどのような有機塩基の塩とすることができます。たとえば化合物(IV)のアルコール溶液に、これと当量の水酸化ナトリウムの水溶液を加え適当な時間加温することにより容易にナトリウム塩

(15)

実施例 1

3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 33.2mg と
マロンアントラニル酸 46.6mg をビリジン 4ml、
ビペリジン 4滴 (約 0.06 ml) の溶液に加え 80
~ 100°C の油浴上 2~3 時間加熱する。反応終了後、ビリジンを留去し、残留物に希塩酸を加え、
塩酸酸性として析出する結晶をロ取し水洗後乾燥し、クロロホルムより再結晶した後 130~
140°C で乾燥すると、融点 211~213°C の
淡黄色微針状晶として目的の 2-(3',4'-ジメト
キシシナモイルアミノ)安息香酸 53.0mg (收
率 81%) が得られる。このものの特性を以下に
示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{\text{C=O}}$ 1695 cm^{-1} 、1655 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, 90 MHz)

δ 値 3.82, 3.87 (s, s, 3H, 3H,

メトキシ水素)

6.7 ~ 8.8 (m, 10H, 芳香環

およびオレフィン水素)

とすることができる。

本発明によつて得られる芳香族カルボン酸アミド誘導体はアレルギーに起因する疾患に対して広く使用することができる。次に実施例によつて本発明を更に詳細に説明する。なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。

(16)

11.36 (s, 1H, カルボキ
シル基水素)

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ として

計算値 C: 66.05 H: 5.24

N: 4.28

実測値 C: 65.90 H: 5.30

N: 4.15

このようにして得た 2-(3',4'-ジメトキシシ
ナモイルアミノ)安息香酸 2.5g を 50ml のエ
チルアルコールに溶解し、当モル量の水酸化ナト
リウム水溶液を加え、加熱溶解後減圧下に溶媒を
留去する。共沸により水を除去した後再びエチル
アルコールに溶解し、不溶物をロ去。冷後エーテ
ルを加えてナトリウム塩を沈殿させた後密封して
一夜放置し析出した結晶をロ取、少量のエチルアル
コールを含むエーテルで洗つた後、減圧下に乾
燥すると、目的とするナトリウム塩がブリズム晶
として 2.0g (85.5%) 得られる。融点 245
~ 250°C。このものの元素分析値を次に示す。

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N Na}$ として

(17)

-289-

(18)

計算値 C : 61.88 H : 4.61
 N : 4.01
 実測値 C : 62.09 H : 4.89
 N : 3.89

実施例 2

4-メチルベンズアルデヒド 240mg と、4-カルボキシメチル-メチルマロンアニル酸 500mg とをピリジン 4ml、ビペリジン 4滴(約0.06ml)の溶液に加え 80~100°C の油浴上 2~3 時間加熱する。反応終了後溶液を減圧下に留去し、残留物に希塩酸を加えて、塩酸酸性とし析出する結晶をロ取し、水洗後含水エタノールで再結晶すると、目的の 4-(4'-メチル-α-メチルシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 395mg (64%) が得られる。融点 208~211°C。このものの特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{\text{C=O}}$ 1695 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (d₅-ピリジン, 90MHz)

δ 値 2.15 (s, 3H, ベンゼン環置換メ

(19)

点 182~187°C。このものの特性を次に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{\text{C=O}}$ 1740 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, 90MHz)

δ 値 4.54 (s, 2H, メチレン水素)
 6.4~7.6 (m, 10H, 芳香環およびオレフィン水素)

10.04 (s, 1H, カルボキシル水素)

元素分析値 C₁₁H₁₄O₄NCl₂ として

計算値 C : 61.54 H : 4.25
 N : 4.22
 実測値 C : 61.41 H : 4.05
 N : 4.17

実施例 4

3,4-メチレンジオキシベンズアルデヒド 150mg と 4-カルボキシメトキシ-メチルマロンアニル酸 267mg とをピリジン 2ml、ビペリジン 2滴(約0.03ml)の溶液に加え 80~100°C の油浴上で 2~3 時間加熱する。反応終了後溶液を減圧下に留去し、残留物に希塩酸を加えて塩酸

特開昭51-1440 (6) チル水素)

2.23 (d, 3H, J = 1.5Hz, オレフィン置換メチル水素)
 3.81 (s, 2H, メチレン水素)
 10.43 (s, 1H, カルボキシル基水素)

元素分析値 C₁₁H₁₄O₄N として

計算値 C : 73.76 H : 6.19
 N : 4.53
 実測値 C : 73.85 H : 6.23
 N : 4.58

実施例 3

4-クロルベンズアルデヒド 140mg と、3-カルボキシメトキシマロンアニル酸 253mg とをピリジン 2ml、ビペリジン 2滴(約0.03ml)の溶液に加え、80~100°C の油浴上で 2~3 時間加熱する。反応終了後溶液を減圧下に留去し、残留物に希塩酸を加えて塩酸酸性とし、析出する結晶をロ取し、水洗後含水アルコールで再結晶すると目的の 3-(4'-クロルシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 256mg (75%) が得られる。融

(20)

酸性とし析出する結晶をロ取し、水洗後含水アルコールで再結晶すると目的の 4-(3',4'-メチレンジオキシ-α-メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 229mg (71%) が得られる。融点 167~170°C。このものの特性を次に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{\text{C=O}}$ 1740 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, 90MHz)

δ 値 2.09 (d, J = 1.0Hz, 3H, メチル水素)
 4.62 (s, 2H, メチレン水素)
 6.04 (s, 2H, メチレンジオキシメチレン水素)

6.8~7.7 (m, 8H, 芳香環およびオレフィン水素)

9.76 (s, 1H, カルボキシル水素)

元素分析値 C₁₁H₁₇O₆N として

計算値 C : 64.22 H : 4.82
 N : 3.94
 実測値 C : 64.03 H : 4.96

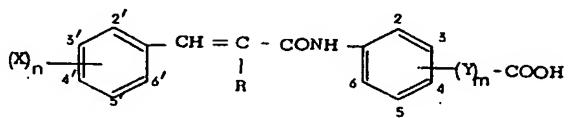
(21)

-290-

(22)

実施例 5

対応する原料を用い前記実施例と同様の操作を行なうことにより、以下の化合物を製造することができた。



(23)

X	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
1 2'-OH	1 H 0 なし	2	230~231	含水アルコール
2 2'-OH	1 H 0 "	3	267~268	"
3 4'-OH	1 H 0 "	2	220.5~221.5	"
4 4'-OH	1 H 0 "	4	306~307	(含解)
5 3'-OMe	1 H 0 "	2	183~185	"
6 3'-OMe	1 H 0 "	3	213~216	"
7 4'-OMe	1 H 0 "	2	195~198	"
8 4'-OMe	1 H 0 "	4	292~294	アルコール
9 4'-OMe	1 Me 0 "	2	168~191	含水アルコール
10 4'-OMe	1 Me 0 "	3	244~246	アルコール
11 2'-Cl	1 H 0 "	2	184.5~188.5	含水アルコール
12 2'-Cl	1 H 0 "	3	289~291	"
13 3'-Cl	1 H 0 "	2	194~196	含水アセトン
14 4'-Cl	1 H 0 "	2	195~203	含水アルコール
15 4'-Cl	1 H 0 "	4	332~335	(含解)
16 4'-Cl	1 Me 0 "	2	208.5~210.5	クロロホルム
17 4'-Cl	1 Me 0 "	3	244~244.5	アルコール
18 2'-F	1 H 0 "	2	193~194.5	"
19 3'-F	1 H 0 "	2	194~195.5	"
20 4'-F	1 H 0 "	2	200~201.5	"
21 2'-OMe 3'-OMe	2 H 0 "	2	198.5~200	含水アルコール
22 2'-OMe 3'-OMe	2 H 0 "	3	238~240	アルコール-リグロイン
23 2'-OMe 3'-OMe	2 H 0 "	4	261~263.5	アルコール
24 3'-OMe 4'-OMe	2 H 0 "	3	225~226	"
25 3'-OMe 4'-OMe	2 H 0 "	4	267~269	"
26 3'-OMe 4'-OMe	2 Me 0 "	2	169~172	含水アルコール
27 3'-OMe 4'-OMe	2 Me 0 "	3	203.5~204.5	"
28 3'-OMe 4'-OMe	2 Me 0 "	4	225.5~227.5	メタノール

No.	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒			
																2	121~124		
29	2'-OMe	4'-OMe	2	H	0	なし	2	188~191	含水アルコール	55	3'-OIPr	1	H	0	なし	2	121~124	ベンゼンニ	
30	2'-OMe	4'-OMe	2	H	0	"	3	247~250	"	56	4'-OIPr	1	H	0	"	2	140~142.5	"	
31	2'-OMe	5'-OMe	2	H	0	"	2	181~183	"	57	4'-iPr	1	H	0	"	2	164~167	含水アルコール	
32	2'-OH	3'-OMe	2	H	0	"	2	206~208	"	58	4'-iPr	1	H	0	"	3	261~264	"	
33	2'-OH	3'-OMe	2	H	0	"	4	307~307.5	"	(分解)	59	4'-iPr	1	Me	0	"	4	255~258	"
34	4'-OH	3'-OMe	2	H	0	"	2	230~232	アルコール	60	4'-iPr	1	Me	0	"	2	170~175	"	
35	4'-OH	3'-OMe	2	H	0	"	3	238~239.5	含水アルコール	61	3'-OIPr	1	H	0	"	4	252~257	"	
36	4'-OH	3'-OMe	2	H	0	"	4	250~251	"	62	3'-OBu	1	H	0	"	2	132~135	"	
37	3'-OH	4-OH	2	H	0	"	2	204~206	"	63	3'-OsecBu	1	H	0	"	2	76~79	"	
38	3',4'-メチレンジ オキシ	2	H	0	"	2	209~210.5	アルコール	64	3'-OMe	2	H	0	"	3	213~216	"		
39	4'-OEt	3'-OMe	2	H	0	"	2	210~212.5	含水アルコール	65	CH ₃	1	H	0	"	4	251~254	"	
40	4'-OEt	3'-OMe	2	H	0	"	3	219~222	"	66	3'-OCH ₂ -C=CH ₂	2	H	0	"	2	174~178	"	
41	3'-OEt	4'-OEt	2	H	0	"	2	185~187	"	67	3'-OMe	2	H	0	"	3	192~195	"	
42	3'-OEt	4'-OEt	2	H	0	"	4	253~256	"	68	3'-OMe	2	H	0	"	4	249~253	"	
43	2'-OMe	4'-OMe	3	H	0	"	2	206~208	"	69	3'-OMe	2	H	0	"	2	178~182	"	
44	2'-Br	4'-OH	3	H	0	"	2	249~250	"	70	3'-OMe	4'-OWe	2	H	1	-CH ₂ -	3	172~176	"
45	なし	0	H	0	"	2	195~196	"	71	3'-OMe	4'-OMe	2	H	1	"	4	184~190	"	
46	"	0	H	0	"	3	255~257	"	72	2'-OMe	4'-OMe	3	H	1	"	4	192~194	アルコール	
47	"	0	H	0	"	4	293~294	アルコール	73	2'-OMe	4'-OMe	3	H	1	"	4	218~221	含水アルコール	
48	"	0	Me	0	"	3	241~243	"	74	4'-OMe	2	H	1	"	2	194~197.5	"		
49	4'-Me	1	H	0	"	2	210.5~213	含水アルコール	75	4'-Me	1	H	1	"	2	208~213	"		
50	4'-Me	1	H	0	"	4	306~310	"	76	4'-C ₂	1	H	1	"	3	154.5~156	"		
51	4'-Br	1	H	0	"	2	222~225	"	77	4'-C ₂	1	Me	1	"	3	205~213	"		
52	4'-Br	1	H	0	"	4	350°以上	アルコール	78	4'-OH	1	H	1	"	4	243.5~247	"		
53	3'-OMe	2	H	0	"	2	172~177	クロロホルム	79	3'-OMe	1	H	1	"	3	162~164	"		
54	3'-OMe	4'-OIPr	2	H	0	"	2	76~78	"	79	3'-OMe	1	H	1	"	4	243.5~247	"	

番号	X	Y	n	R	m	Yの結合位置	融点(℃)	再结晶温度	κ	X	n	R	m	Y	融点(℃)	再结晶温度
80	3'-OMe 4'-OMe	2. H 1 -CH ₂ -	2	H 1	-CH ₂ -	2	194~197 含水アルコール	107	3'-CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	2	H 0	なし		213~215 含水アルコール		
81	3'-OMe 4'-OH	2 H 1 "	4	165~168 "				4'-OH						264~268 "	"	
82	なし	0 H 1 "	3	191~194 "										155~168 "	"	
83	3'-OMe 4'-O-Pr	2 H 1 "	4	183~185 ベンゼン				108	3',4'-トリメチル	2	H 0	"		261~263 テルコール		
84	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 -CH(CH ₃) -	2	150~152 "				109	4'-O-nPr	1	H 0	"		298~300 "	"	
85	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 "	3	169~171 酢酸エチル				110	4'-O-nPr	1	H 0	"		184~186 含水アルコール		
86	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 "	4	169~173 "				111	4'-O-nPr	1	H 0	"		157~160 "	"	
87	2'-Me	1 H 1 -(CH ₂) ₃ -	4	127~132 含水アルコール				112	4'-O-nBu	1	H 0	"		132~135 "	"	
88	3'-Cl	1 H 1 "	4	152~155.5 "				113	4'-O-nPr	1	H 0	"		157~160 "	"	
89	2'-OMe 4'-OMe	3 H 1 -CH(CH ₃)CH ₂ -	4	242~244 アルコール				114	3'-OMe 4'-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H 1	-CH ₂ -		158~170 クロロホルム		
90	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 -O-CH ₂ -	2	168~170 含水アルコール				115	4'-OMe	1	Me 1	"		177~179 含水アルコール		
91	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 "	3	160~165 "				116	4'-Me	1	Me 1	"		173~181 "	"	
92	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 "	4	212~216 "				117	3',4'-メチレンジオキジ	2	H 1	-(CH ₂) ₂ -		183~186 "	"	
93	4'-Me	1 H 1 "	4	213~219 "				118	3'-Cl	1	H 1	"		130~131 "	"	
94	3'-OMe 4'-O-Pr	2 H 1 "	2	96~99 "				119	4'-OMe	1	Me 1	"		161~162 "	"	
95	4'-iPr	1 H 1 "	2	148~152 "				120	4'-Cl	1	Me 1	-CH(CH ₃) -		173~175 "	"	
96	4'-Cl	1 H 1 "	4	220~223 "				121	4'-Br	1	Me 1	-(CH ₂) ₃ -		140~142 "	"	
97	4'-Me	1 H 1 -O-CH(CH ₃) -	4	200~204 "				122	3',4'-メチレンジオキジ	2	Me 1	-CH(CH ₃)CH ₂ -		132~133 "	"	
98	3'-OMe 4'-OMe	2 H 1 "	3	198~203 "				123	4'-Cl	1	H 1	-C(CH ₃) ₂ -		272~273 "	"	
99	4'-Cl	1 H 1 "	2	160~164 "				124	2',3',4'-トリメチル	2	Me 1	"		175~176 "	"	
100	4'-OCOCH ₃	1 H 0 なし	2	204~207 "				125	3'-O-CH ₂ -CH=CH ₂	2	H 1	-O-CH ₂ -		191~193 クロロホルム		
101	4'-OCOCH ₃	1 H 0 "	4	305~307 アルコール				126	3',4'-メチレンジオキジ	2	Me 1	"		167~170 含水アルコール	番号51~55	
102	4'-シクロヘキシル	1 H 0 "	4	323~327 含水アルコール				127	4'-シクロヘキシル	1	H 1	"		224~226 "	"	
103	3',4'-テトラメチレン	2 H 0 "	3	234~237 "				128	3',4'-トリメチレン	2	H 1	"		138~195 "	"	
104	3',4'-di- OCH ₂ CH=CH ₂	2 H 0 "	2	232~233 "				129	3'-OMe 4'-OMe	2	H 1	-O-(CH ₂) ₃ -		185~190 "	"	

A6	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
130	4'-Me	1	H	1	-O-(CH ₂) ₅ -	4	173~176	含水アルコール
131	4'-OH	1	H	1	-O-CH ₂ -	4	267~269	"
132	左し	0	H	1	"	4	185~190	"
133	4'-iPr	1	H	1	-CH ₂ -	2	148~152	"
134	4'-OMe	1	H	1	-(CH ₂) ₂ -	2	223~224.5	"
135	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	1	-(CH ₂) ₅ -	4	138~140	"
136	3'-CH ₂ -CH=CH ₂ 4'-OMe	2	H	1	-O-CH ₂ -	4	197~201	"
137	CH ₃ 3'-CH ₂ -C=CH ₂ 4'-OMe	2	H	1	"	4	157~160	"
138	4'-OCH ₂ -CH=CH ₂	1	H	1	"	4	213~216	"
139	CH ₃ 4'-OCH ₂ -C=CH ₂	1	H	1	"	4	197~199	"
140	3'-OCOCH ₃ 4'-OMe	2	H	1	"	3	145~151	"
141	3'-OH 4'-OMe	2	H	1	"	3	186~193	"

(29)

6. 前記以外の発明者

長野県岡谷市渋10番地の4
味沢 幸義長野県松本市篠部南原1128番地の1
飯塚 元二長野県松本市舟台2丁目9番2号
戸田 道雄長野県松本市大字島立1,712番地
木下 幸彦長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地
上条 哲聖長野県南安曇郡豊科町大字南穂高2,604番地
小林 通洋長野県松本市大字舟白湖浦681番地83
佐藤 寛一

手 続 補 正 書(方式)

昭和49年9月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿
特許庁審査官1 事件の表示 昭和49年特願第 43678号
2 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

3 補正をする者 特許出願人

長野県松本市芳川区野溝105番地

キッセイ薬品工業株式会社

4 代理人 代表者 神沢邦雄

東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル

(7182)弁理士 阿形明

電話東京(03)571-9920番(代表)

5 補正命令の日付 昭和49年 8月 10日
(発送日:昭和49年8月27日)6 補正の対象 明細書の発明の名称の欄、特許請求の範囲の欄および発明の詳細な説明の欄
特許庁 9.19

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の
製造方法

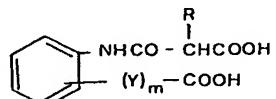
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1～3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式



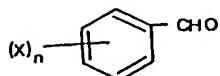
(1)

造方法に関するものである。

これまで、抗原抗体反応によりひき起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このものは経口投与では全く薬効を期待できないため、その使用にはいろいろ制限があつた。したがつて、経口投与によつても十分治療効果を發揮できる医薬の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明者らは、経口投与により顕著な薬効を発揮する抗アレルギー剤を開発すべく種々研究を重ねた結果、ある種のケイ皮酸アミド誘導体を用いることによりこの目的を達成しうることを見出し、先にこの化合物の製造方法を提案したが、本発明はその製造方法よりもさらに効率よく目的化合物を得ることができるものである。

すなわち、本発明に従えば、一般式



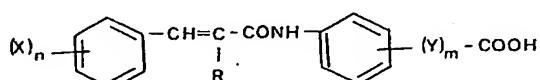
(I)

2. 拡正の内容 明細書の済書(内容に変更なし)

下記のページについてボールペン書き部分を別紙のとおり訂正します。

- (I) 第1ページ～第5ページ
- (II) 第9ページ
- (III) 第13ページ
- (IV) 第23ページ
- (V) 第24ページ～第25ページ

(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

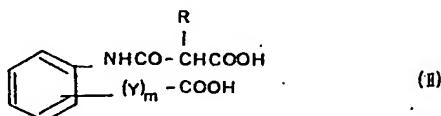
で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理的に活性な新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。さらに詳しくいえば、本発明はアレルギーに起因する疾患の治療薬として有用なケイ皮酸アミド誘導体の製

(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式

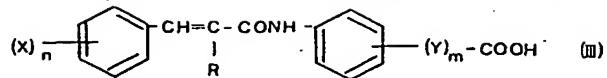


(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることにより、目的とする一般式

(4)

2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジアリルオキシベンズアルデヒド、2,4-または3,4-ジメタリルオキシベンズアルデヒド、2-、3-および4-アセトキシベンズアルデヒド、2-アセトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-アセトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-アセトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド、4-シクロヘキシルベンズアルデヒド、3,4-トリメチレンベンズアルデヒドなどをあげることができる。

本発明方法で使用される一般式(II)のマロンアニル酸誘導体は、新規な化合物であるが、これは対応する芳香族アミノカルボン酸誘導体とマロン酸およびアルキルマロン酸の反応性誘導体から、公知のアミド化反応によつて製造できる。たとえば、マロン酸およびアルキルマロン酸モノエステルの酸クロリドと芳香族アミノカルボン酸誘導体とを適当な溶媒中塩基性物質の存在下に反応させることによりまたたとえばマロン酸およびアルキルマロン



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩を製造することができる。

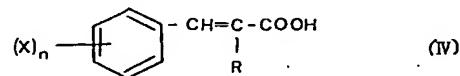
本発明で用いられる前記一般式(II)の芳香族アルデヒドは公知の化合物であり、市販品として入手しうるか、あるいは文献記載の方法に従つて容易に製造することができるものである。

このような芳香族アルデヒドの例としてはベンズアルデヒド、2-、3-または4-メチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-エチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ブロビルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-メトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-エトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-

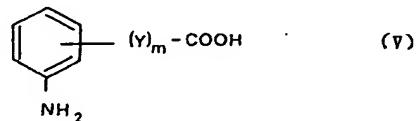
(5)

の氷水を加え塩酸酸性とする。析出結晶をロ取し適当な有機溶媒から再結晶し、目的物を得る。

本発明者らは、先に、一般式(III)で表わされる化合物の製造方法として、たとえば一般式



(式中のR、Xおよびnは前記と同じ意味をもつ)で表わされるケイ皮酸の酸ハライドと、一般式



(式中のYおよびmは前記と同じ意味をもつ)

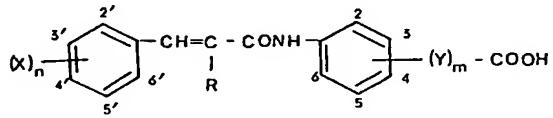
で表わされる芳香族アミノカルボン酸とを反応させる方法を提案した。しかしながら、この方法はケイ皮酸をいつたんその反応性官能的誘導体に変え、単離したのち反応させるため、操作が複雑となり反応器、反応試剤などを特別に準備しなけれ

(9)

N : 3.81

実施例5

対応する原料を用い前記実施例と同様の操作を行なうことにより、以下の化合物を製造することできた。



(23)

番	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
1	2'-OH	1	H	0	なし	2	23.0~23.1	含水アルコール
2	2'-OH	1	H	0	"	3	2.6~2.68	"
3	4'-OH	1	H	0	"	2	220.5~221.5	"
4	4'-OH	1	H	0	"	4	30.6~30.7 (分解)	"
5	3'-OMe	1	H	0	"	2	18.3~18.5	"
6	3'-OMe	1	H	0	"	3	21.3~21.6	"
7	4'-OMe	1	H	0	"	2	19.5~19.8	"
8	4'-OMe	1	H	0	"	4	29.2~29.4	アルコール
9	4'-OMe	1	Me	0	"	2	18.8~19.1	含水アルコール
10	4'OMe	1	Me	0	"	3	24.4~24.6	アルコール
11	2'-Cl	1	H	0	"	2	184.5~188.5	含水アルコール
12	2'-Cl	1	H	0	"	3	2.8~29.1	"
13	3'-Cl	1	H	0	"	2	19.4~19.6	含水アセトン
14	4'-Cl	1	H	0	"	2	19.5~20.3	含水アルコール
15	4'-Cl	1	H	0	"	4	33.2~33.5 (分解)	"
16	4'-Cl	1	Me	0	"	2	208.5~210.5	クロロホルム
17	4'-Cl	1	Me	0	"	3	244~244.5	アルコール
18	2'-F	1	H	0	"	2	19.3~194.5	"
19	3'-F	1	H	0	"	2	19.4~195.5	"
20	4'-F	1	H	0	"	2	20.0~201.5	"
21	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	2	198.5~200.0	含水アルコール
22	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	3	23.8~24.0	アルコール-リグロイン
23	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	4	26.1~263.5	アルコール
24	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	3	22.5~22.6	"
25	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	4	26.7~26.9	"
26	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	2	16.9~17.2	含水アルコール
27	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	3	203.5~204.5	"
28	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	4	225.5~227.5	メタノール

番	X	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
29	2'-OMe 4'-OMe	2 H 0 なし	2	188~191	合水アルコール
30	2'-OMe 4'-OMe	2 H 0 なし	3	247~250	"
31	2'-OMe 5'-OMe	2 H 0 なし	2	181~183	"
32	2'-OH 3'-OMe	2 H 0 なし	2	206~208	"
33	2'-OH 3'-OMe	2 H 0 なし	4	307~307.5	"
34	4'-OH 3'-OMe	2 H 0 なし	2	230~232	アルコール
35	4'-OH 3'-OMe	2 H 0 なし	3	238~239.5	合水アルコール
36	4'-OH 3'-OMe	2 H 0 なし	4	250~251	"
37	3'-OH 4'-OH	2 H 0 なし	2	204~206	"
38	3',4'-メチレンジオキジ	2 H 0 なし	2	209~210.5	アルコール
39	4'-OE t 3'-OMe	2 H 0 なし	2	210~212.5	合水アルコール
40	4'-OE t 3'-OMe	2 H 0 なし	3	219~222	"
41	3'-OE t 4'-OE t	2 H 0 なし	2	185~187	"
42	3'-OE t 4'-OE t	2 H 0 なし	4	253~256	"
43	2'-OMe 4'-OMe	3 H 0 なし	2	206~208	"
44	2'-Br 4'-OH	3 H 0 なし	2	249~250	"
45	な し	0 H 0 なし	2	195~196	"
46	"	0 H 0 なし	3	255~257	"
47	"	0 H 0 なし	4	293~294	アルコール
48	"	0 Me 0 なし	3	24.1~24.3	"
49	4'-Me	1 H 0 なし	2	210.5~213	合水アルコール
50	4'-Me	1 H 0 なし	4	308~310	"
51	4'-Br	1 H 0 なし	2	222~225	"
52	4'-Br	1 H 0 なし	4	330°以上	アルコール
53	3'-OMe 4'-OnPr	2 H 0 なし	2	172~177	クロロホルム
54	3'-OMe 4'-OIPr	2 H 0 なし	2	76~78	"

手 続 補 正 書

8. 補正の内容

昭和50年9月2日

特許庁長官
特許庁審査課
特許庁審査官

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43678号

2. 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 長野県松本市芳川区野高105番地

氏名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

4. 代理人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階

(7182) 弁理士 阿形明

電話 (571) 99-20番

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正により増加する発明の数

0

7. 補正の対象

願書の前記以外の発明者の欄

原本と対照済

原本は同時に提出した
特願昭49-43675号の手続補正書に添付した
分を援用する。

2通

1通

特許願

(6) 件番号なし

昭和49年4月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法
2. 発明者 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張田耕三郎 (ほか7名)
3. 特許出願人 長野県松本市芳川区野瀬105番地
キッセイ薬品工業株式会社
代表者 神沢邦雄
4. 代理人 〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
弁理士 阿形明
電話 (571) 9920番

5. 添付書類の目録

明細書	1通
図面	1通
願書副本	1通
委任状	1通
出願審査請求書	1通

2行削除

住居表示変更届

昭和50年9月2日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43678号

2. 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

3. 住居表示を変更した者

事件との関係 発明者

旧住居表示 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1

新住居表示 長野県松本市大字横田436番地の1

氏名 張田耕三郎

4. 手続をする者

事件との関係 特許出願人

住所 長野県松本市芳川区野瀬105番地

氏名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

前記以外の発明者

長野県岡谷市渕10番地の4

味沢幸義

愛知県名古屋市昭和区山花町19番地大栄荘6号

飯塚欣二

長野県松本市寿台2丁目9番2号

戸田道雄

長野県松本市大字島立1,712番地

木下幸彦

長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地

上條哲壇

長野県松本市元町3丁目8番10号望岳荘

小林通洋

長野県松本市大字寿白瀬681番地83

佐藤義一

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.